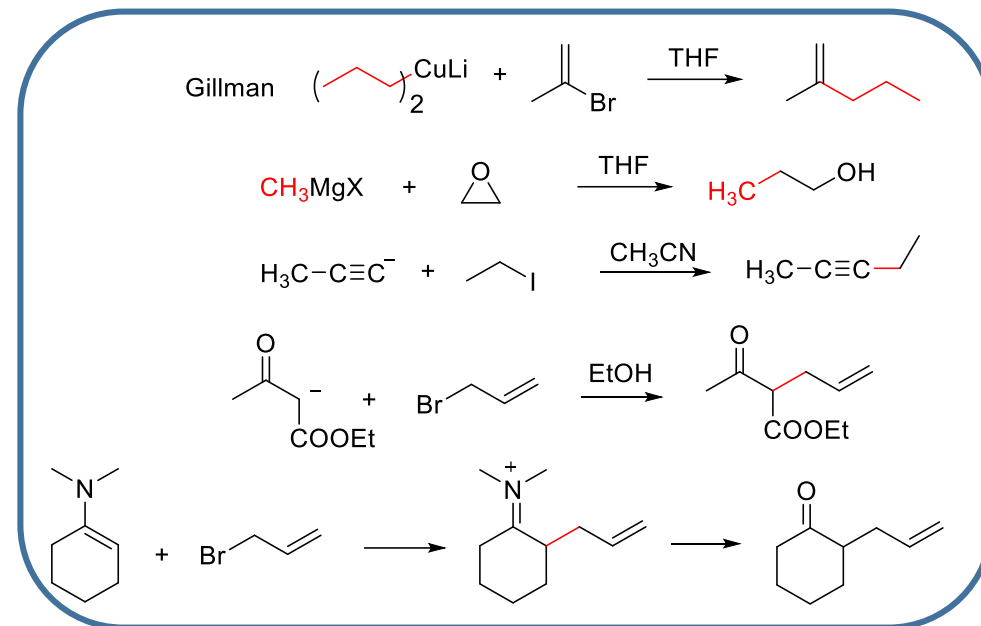


Formazione di legami carbonio-carbonio metalo catalizzata

Metodi classici per la formazione del legame carbonio-carbonio:

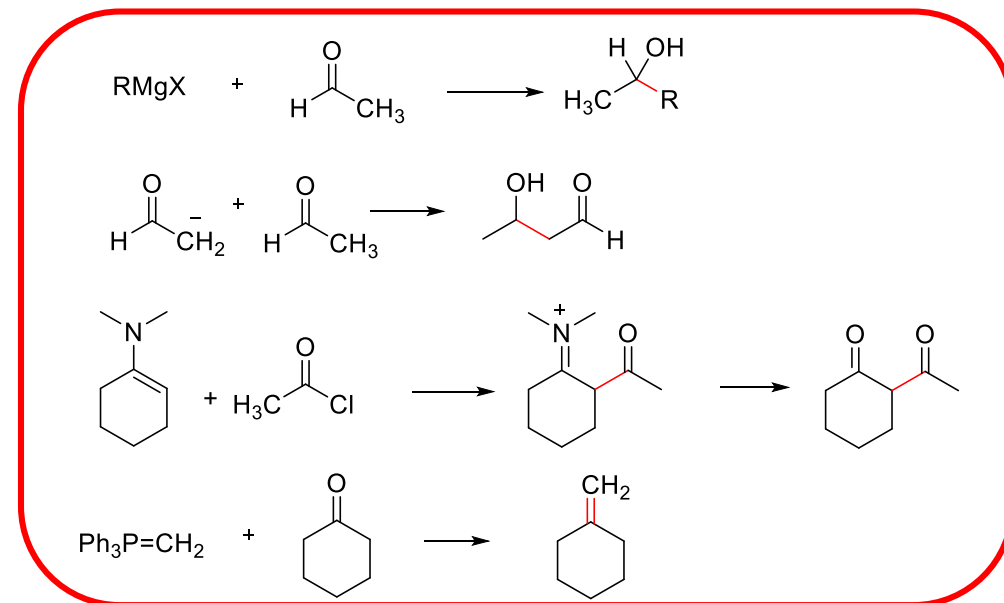
Sostituzione nucleofila di un gruppo uscente con un nucleofilo al carbonio:

- Reazione di Gillman
- Reattivi organometallici (Grignard, organolitio e organocuprati) con un epossido
- Anioni alchilnuro o cianuro in reazioni S_N2
- Alchilazioni di anioni enolato, sintesi acetoacetica e sintesi malonica
- Alchilazione di enammine



Addizione nucleofila a un gruppo carbonilico o carbossilico:

- Addizione di reagenti organometallici, acetiluri e cianuri
- Reazione aldoliche, di Claisen e di Dieckmann
- Acilazione di enammine
- Reazione di Wittig

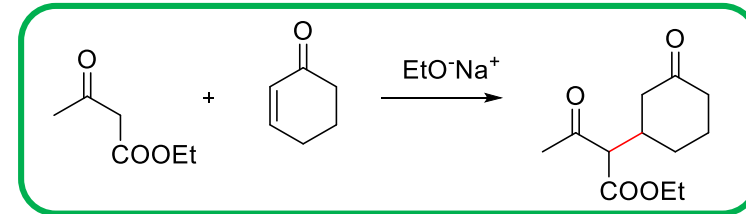


Formazione di legami carbonio-carbonio metalo catalizzata

Metodi classici per la formazione del legame carbonio-carbonio:

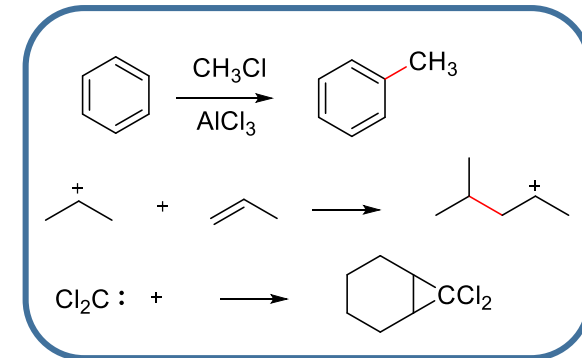
Addizione coniugata a composti carbonici α,β -insaturi:

- Reazione di Michael



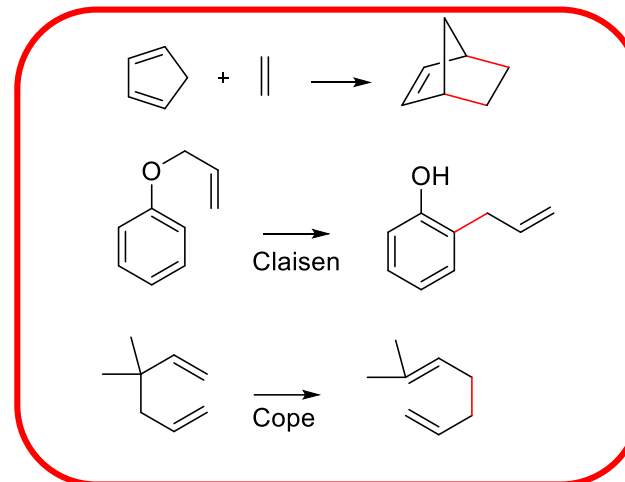
Reazioni del carbonio come elettrofilo:

- Acilazioni e alchilazioni di Friedel-Crafts
- Addizioni di carbocationi a sistemi insaturi
- Reazioni di carbeni e carbenoidi
- Reazioni radicaliche



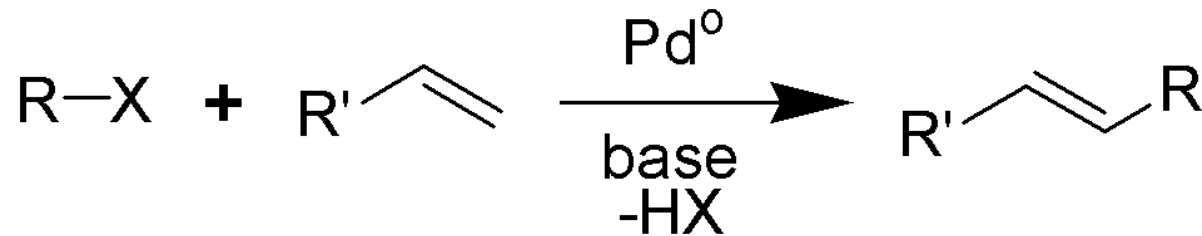
Reazioni pericicliche:

- Reazioni di Diels-Alder
- Trasposizione di Claisen
- Trasposizione di Cope
- (altre pericicliche)



Formazione di legami carbonio-carbonio metallo catalizzata

- I metodi classici per la formazione del legame carbonio-carbonio sono generalmente stechiometrici. Nel 1970 Richard Heck scoprì una reazione **catalizzata dal Palladio** in cui il gruppo alchenilico o arilico di un alogenuro sostituisce un idrogeno vinilico in un doppio legame carbonio-carbonio.
- Da allora si aprì un nuovo campo di ricerca che portò alla scoperta di numerose reazioni di formazione del legame carbonio-carbonio catalizzate da vari metalli, con il Palladio il più importante. Queste nuove reazioni resero possibili approcci sintetici prima non fattibili e hanno costituito un importantissimo *break through* nella sintesi organica.
- Nel 2010 a Richard Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki fu conferito il Premio Nobel per la chimica per "for palladium-catalyzed cross couplings in organic synthesis" .



Reazione di Heck

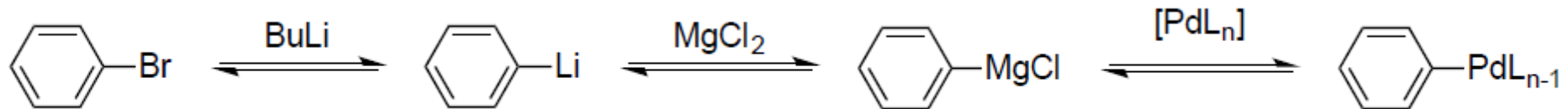
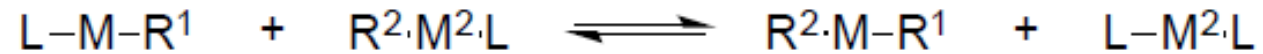
Reazioni dei metalli e dei complessi metallici

Nelle reazioni catalizzate da metalli di transizione tre processi sono fondamentali:

- Transmetallazione
- Addizione ossidativa
- Eliminazione riduttiva

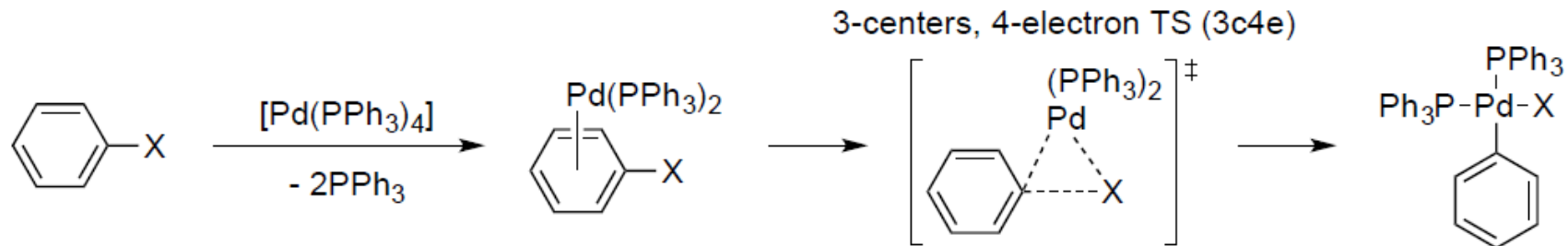
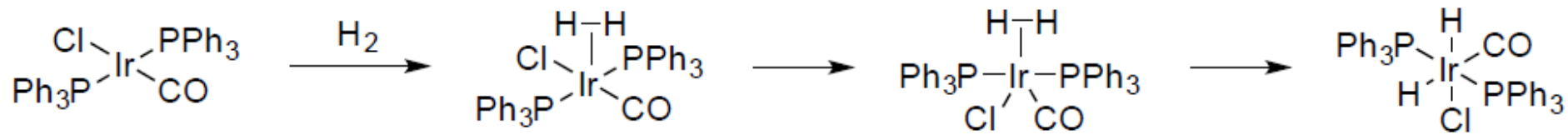
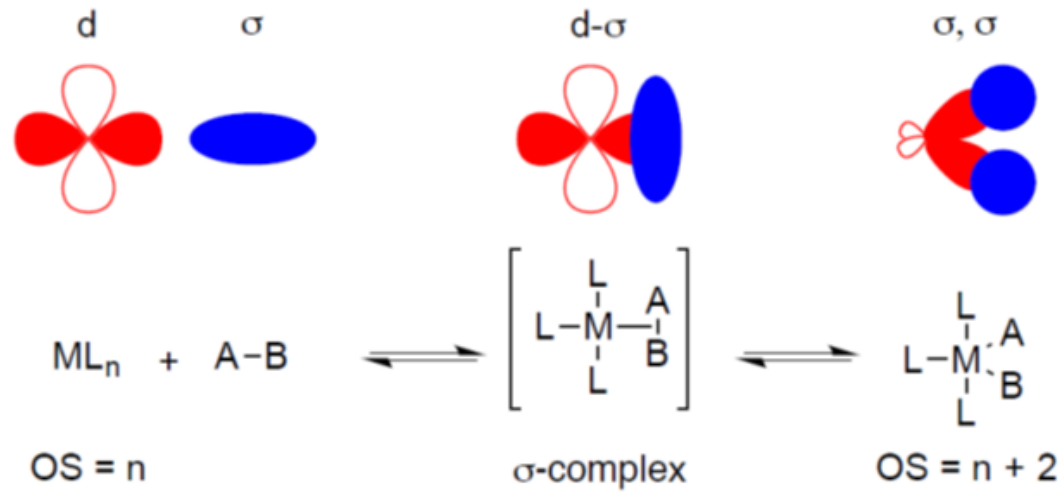
TRANSMETALLAZIONE

Questo processo è molto comune nelle reazioni di formazione del legame carbonio-carbonio



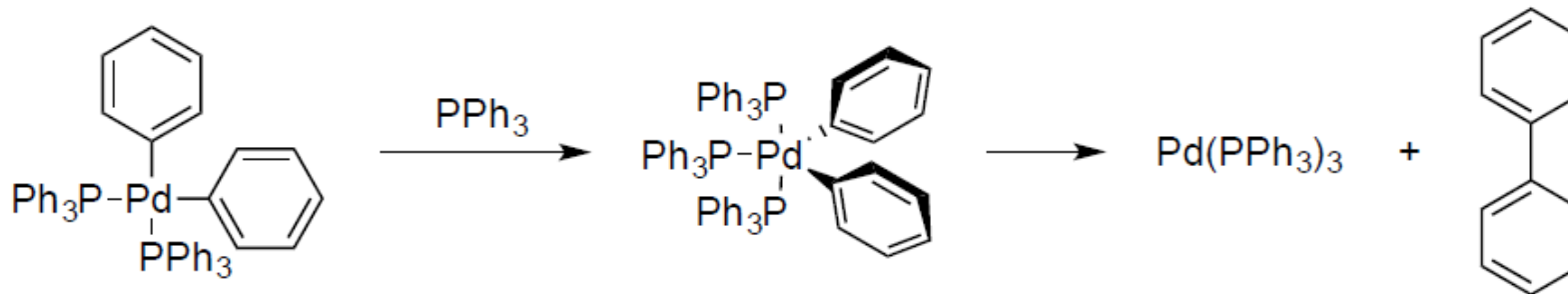
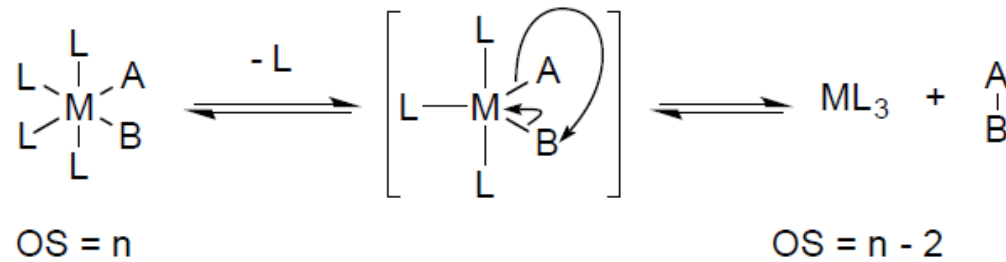
Reazioni dei metalli e dei complessi metallici

ADDIZIONE OSSIDATIVA: un reagente si coordina al metallo che aumenta il suo stato di ossidazione di +2. Il processo è favorito da: a) metalli elettron-ricchi e stericamente non impediti e b) substrati elettron-poveri e con legami A-B deboli.



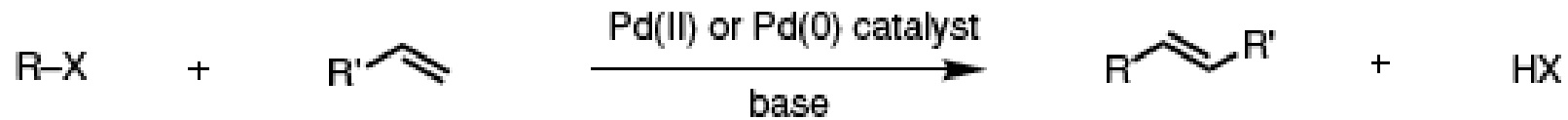
Reazioni dei metalli e dei complessi metallici

Eliminazione riduttiva: un reagente viene eliminato da un metallo che riduce il suo stato di ossidazione di -2. Il processo è favorito da: a) metalli elettrone-poveri e stericamente impediti e b) substrati elettrone-ricchi e con il legame formato forte.

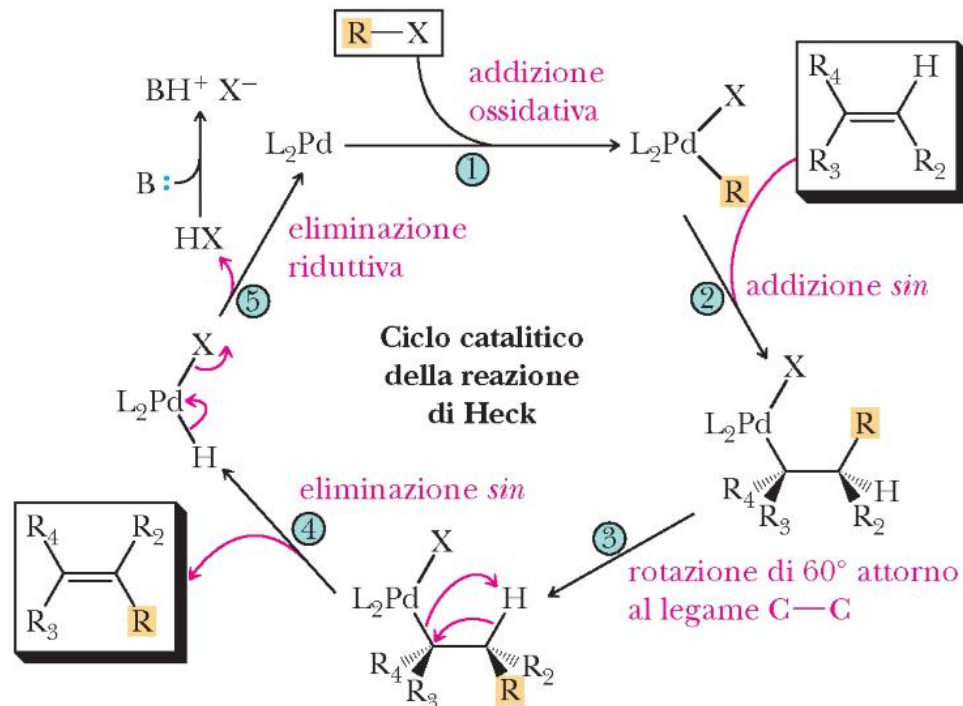


Reazione di Heck

Reazione di Heck: E' uno dei metodi più importanti per realizzare "cross-coupling" tra carboni sp^2 (sintesi di arilalcheni e dieni). La reazione viene solitamente condotta a caldo con $Pd(OAc)_2$ in quantità catalitica e in presenza di 2-3 equivalenti di una fosfina $[Ph_3P]$ e di un eccesso di Et_3N . La trietilammina riduce il Pd(II) a Pd(0) e il catalizzatore attivo è il complesso $Pd(PPh_3)_2$. La base può essere la trietilammina o si può anche aggiungere sodio acetato o potassio carbonato. Si utilizzano solventi polari aprotici come DMF, DMSO, acetonitrile.



R = alkenyl, aryl, allyl, alkynyl, benzyl X = halide, triflate R' = alkyl, alkenyl, aryl, CO_2R , OR, SiR_3

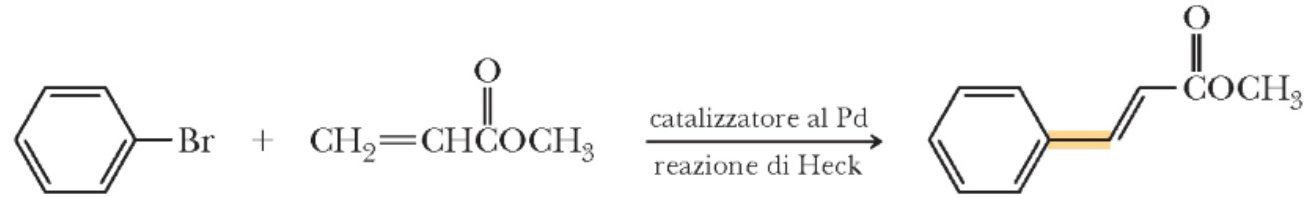


Nella addizione *sin* il Pd si lega al carbonio più sostituito per ragioni steriche (Il legame Pd-C è più lungo del legame C-C).

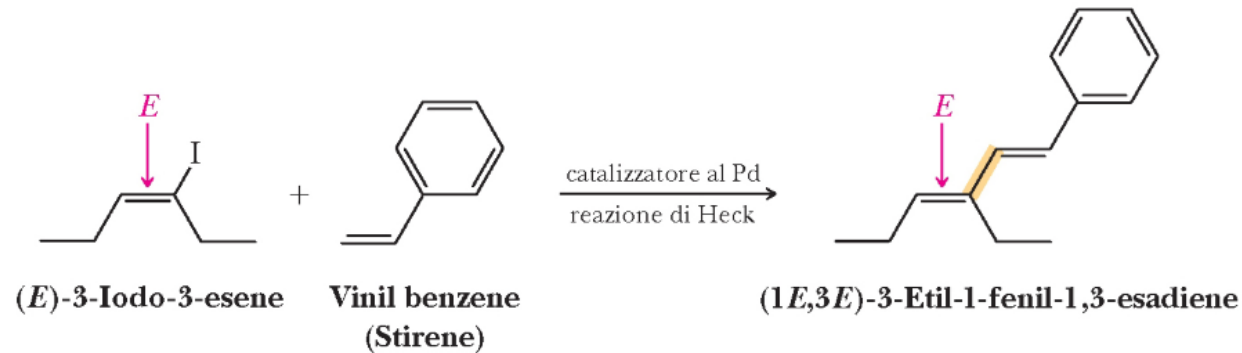
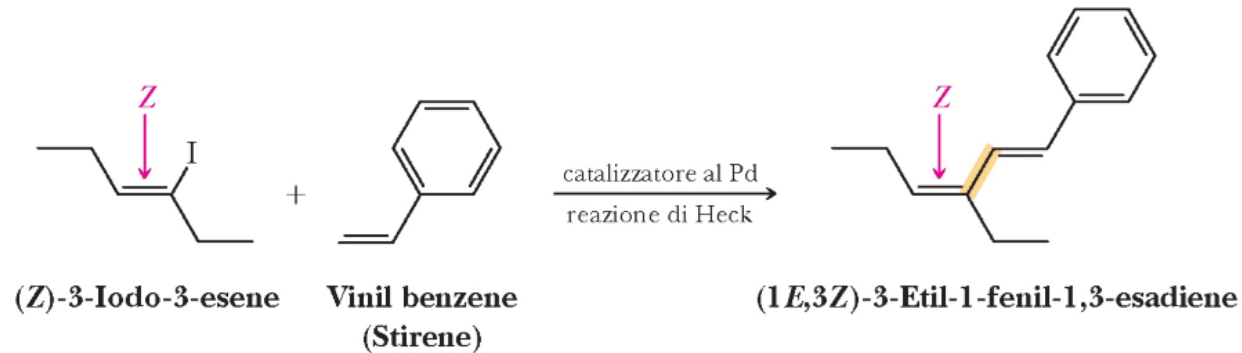
La rotazione interna porta l'idrogeno in posizione *sin* con il Pd.

Reazione di Heck

- La reazione è **regioselettiva** e generalmente reagisce il carbonio meno sostituito dell'alchene (con olefine elettronriche si possono ottenere miscele). Inoltre è **stereoselettiva** e fornisce il doppio legame E.

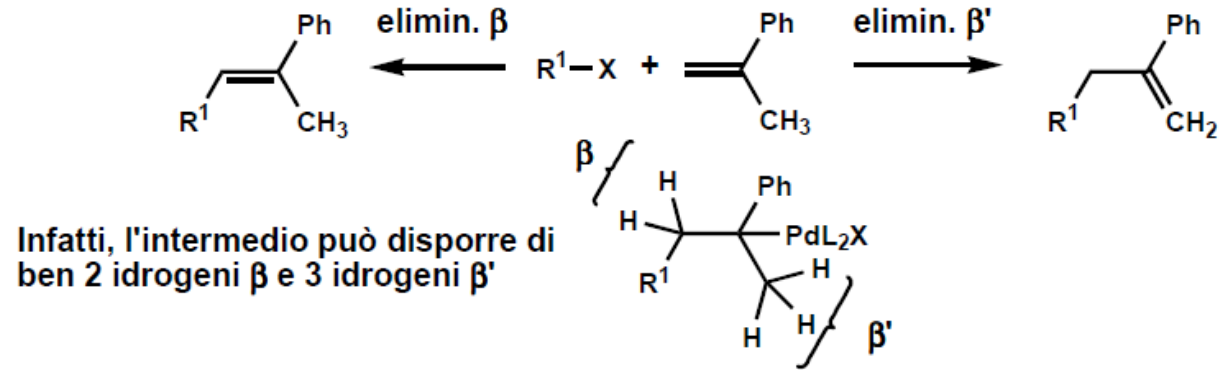


- Se l'alogenuro è alchenilico la reazione è **stereospecifica** e viene mantenuta la configurazione del doppio legame dell'alogenuro.

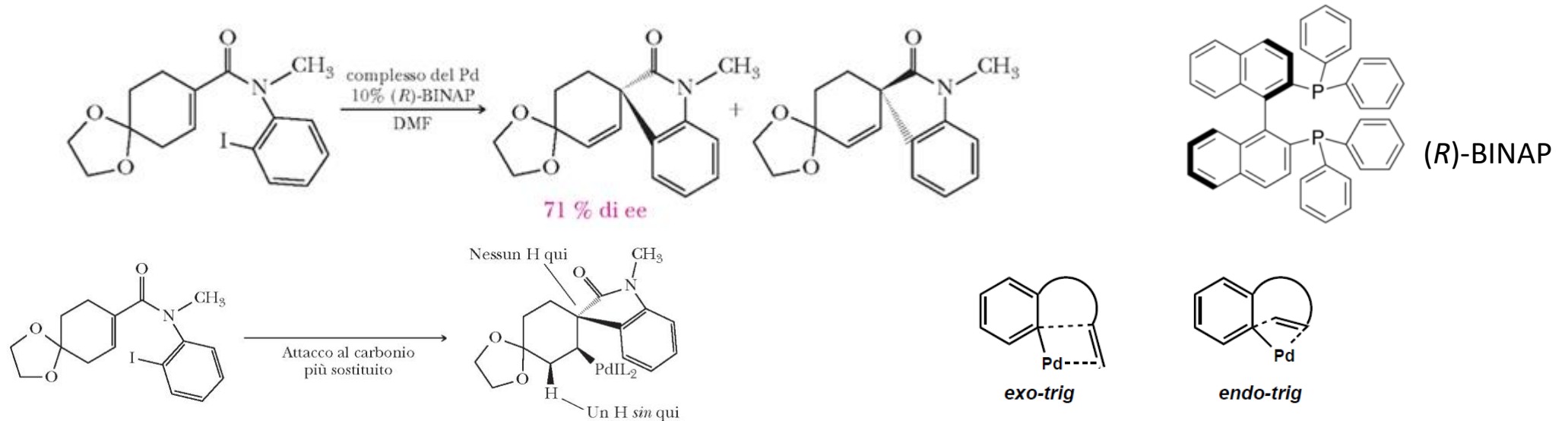


Reazione di Heck

- In certi casi la β -eliminazione può coinvolgere due carboni diversi: quello che in origine faceva parte del doppio legame (β -eliminazione) o un altro (β' eliminazione).

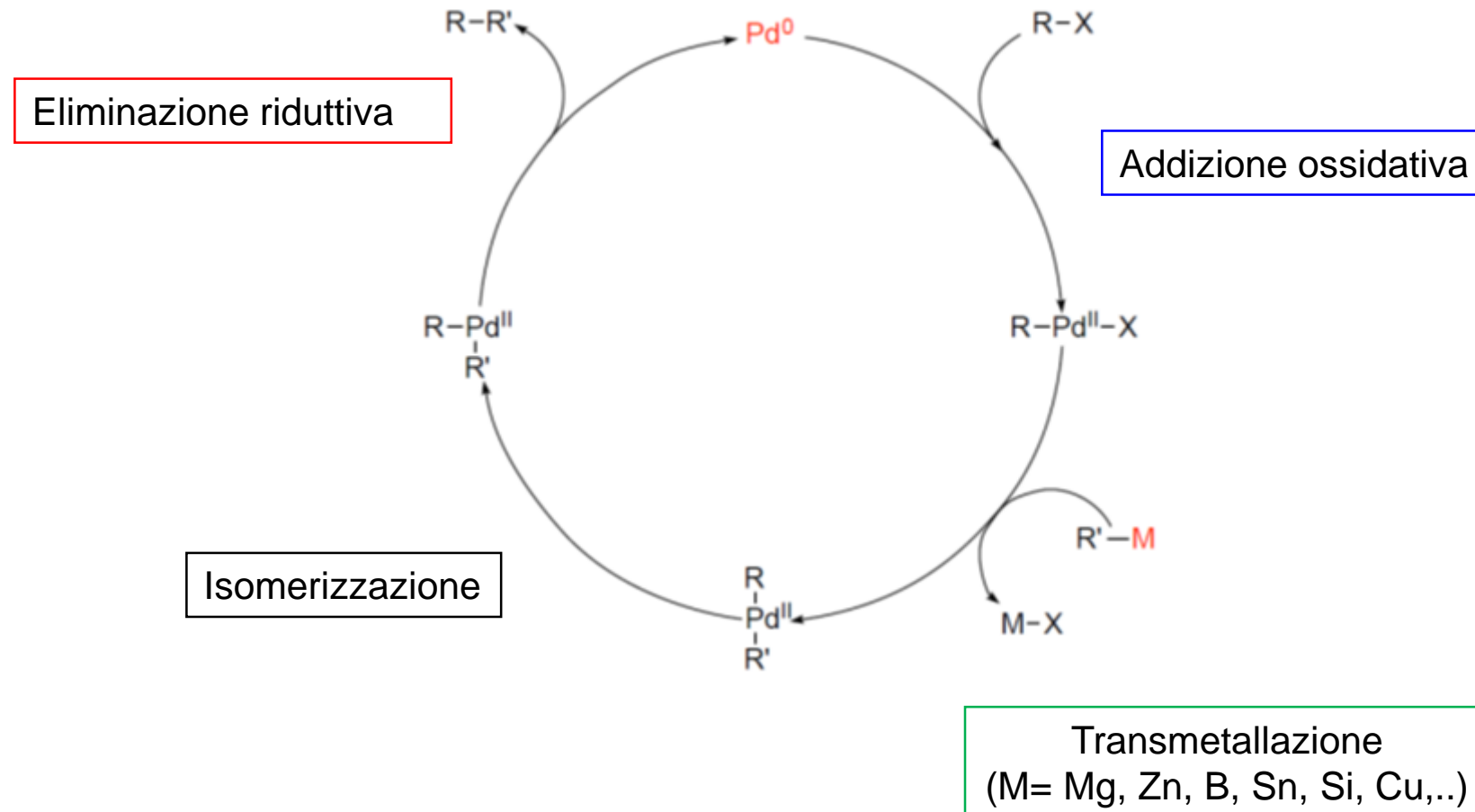


- Utilizzando leganti fosfinici chirali otticamente puri si può avere **enantioslettività**. In questa reazione l'attacco del carbonio avviene sul carbonio più sostituito del doppio legame perché nelle reazioni intramolecolari viene preferito uno stato di transizione «*exo-trig*». Il doppio legame si sposta in quanto non ci sono H in *sin* al Pd.



Reazioni di cross-coupling

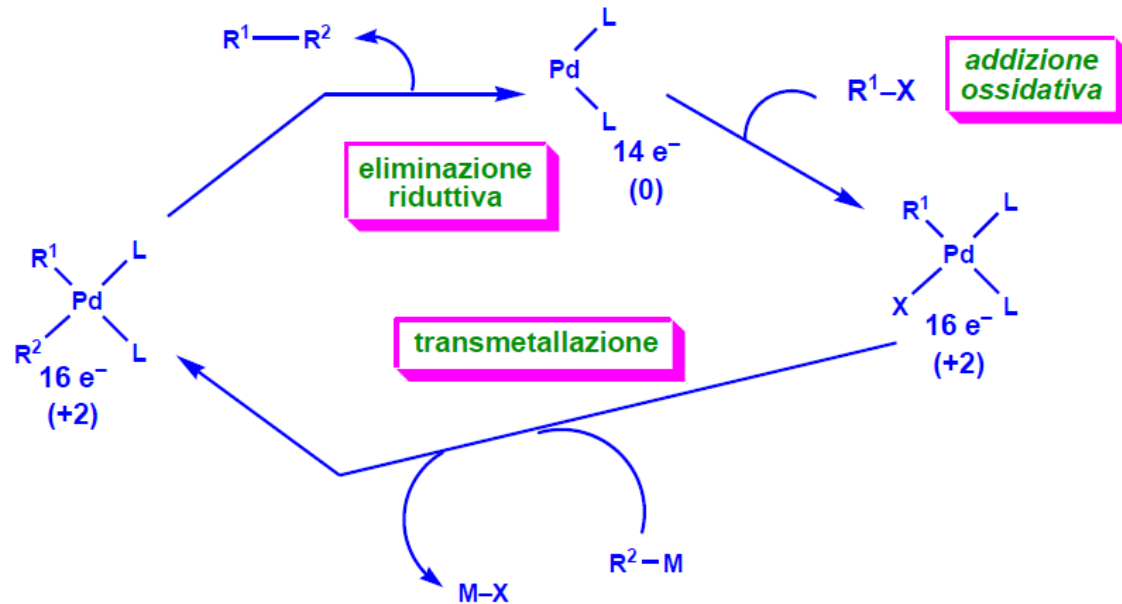
- Nelle reazioni di cross-coupling (accoppiamento) si forma un legame C-C dall'unione di due gruppi alchilici, arilici, alchenilici o alchinilici. Spesso sono catalizzate da Pd(0). Il ciclo catalitico generale è il seguente. Molto spesso, anche per reazioni catalizzate da Pd(0), si impiegano composti di Pd(II), che sono più stabili all'aria e possono essere ottenuti con una maggiore varietà di ligandi. Infatti i composti di Pd(II) vengono ridotti in situ da molti composti organici. In particolare Pd(OAc)₂ è ridotto da metanolo, altri alcoli, CO, ammine terziarie, olefine, fosfine etc.



Accoppiamento di Suzuki

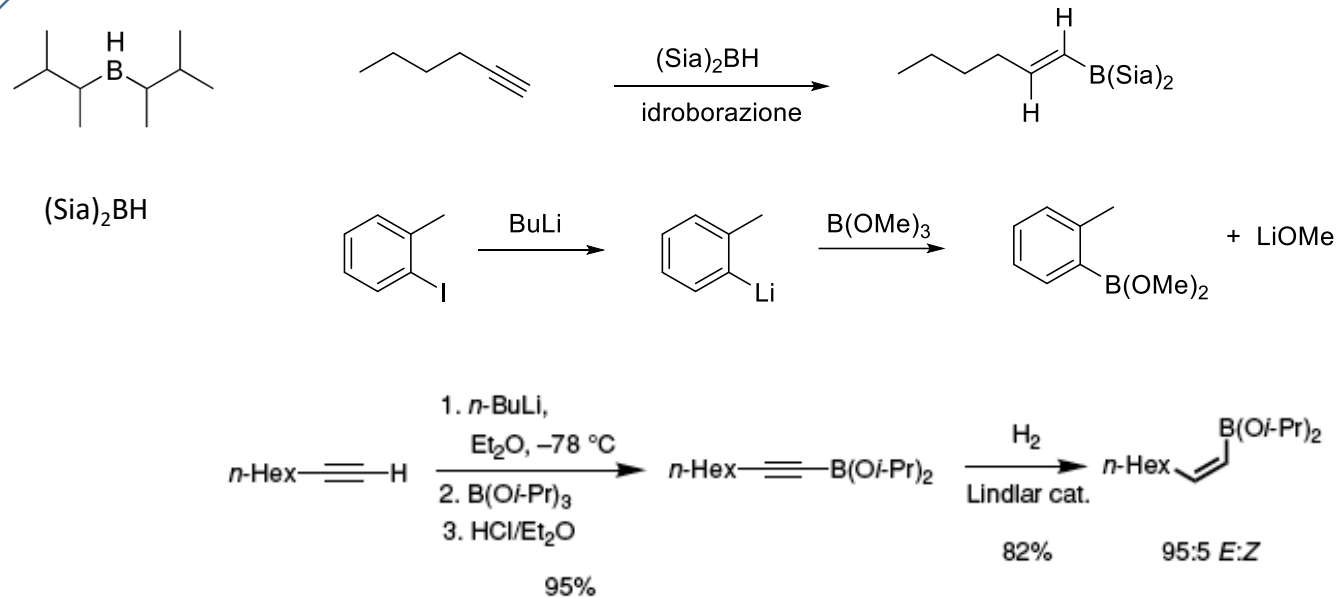
Nell'accoppiamento di Suzuki si utilizzano un composto del boro e un alogenuro o triflato come fonti di carbonio. La reazione segue lo schema catalitico generale: addizione ossidativa, transmetallazione e eliminazione riduttiva.

- Il complesso di palladio più usato è il $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.
- R^1 , come per tutte le altre reazioni che comportano addizione ossidativa al palladio, può essere: **arile**, **alchenile**, alchinile, benzile, più difficile con gruppi alchilici. Arili e alchenili sono i substrati più utilizzati.
- X – un alogenuro o un triflato. L'ordine di reattività è **I > OTf > Br >> Cl**
- $\text{R}^2\text{-M}$ è un acido boronico, boronato o anche un borano
- R^2 può essere qualunque cosa: arile, alchenile, alchinile, benzile, allile, alchile
- Serve anche una base, solitamente NaOH, KOH, NaOEt, NaOMe, K_2CO_3

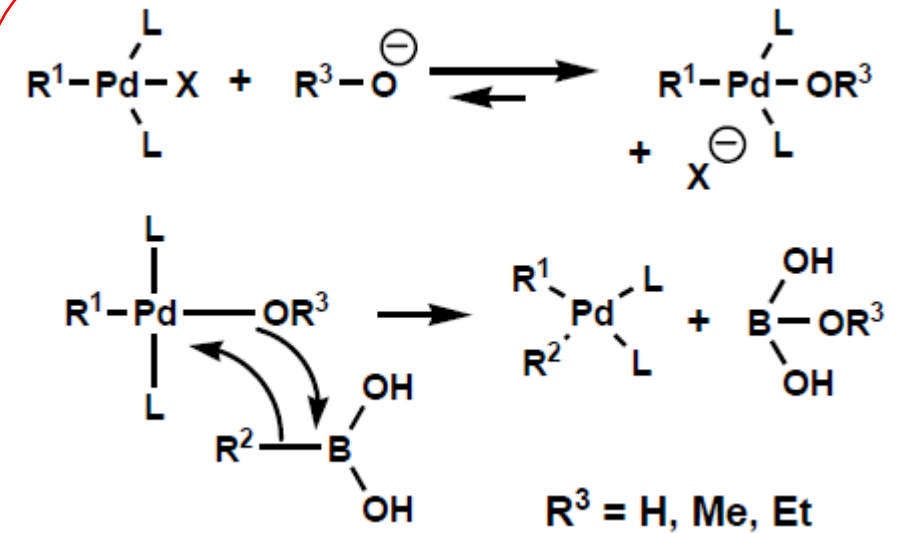


Accoppiamento di Suzuki

- I borani si possono ottenere con reazioni come l'idroborazione degli alchini mentre i borati possono essere ottenuti da litoorganici e trimetilborato.
- Il passaggio chiave nella reazione di Suzuki è la transmetallazione. Negli acidi boronici o boronati tal quali, il gruppo R² è un nucleofilo troppo debole. La base agendo come nucleofilo aiuta questo passaggio (in genere HO⁻, MeO⁻, EtO⁻). Un meccanismo ipotizzato è illustrato sotto.



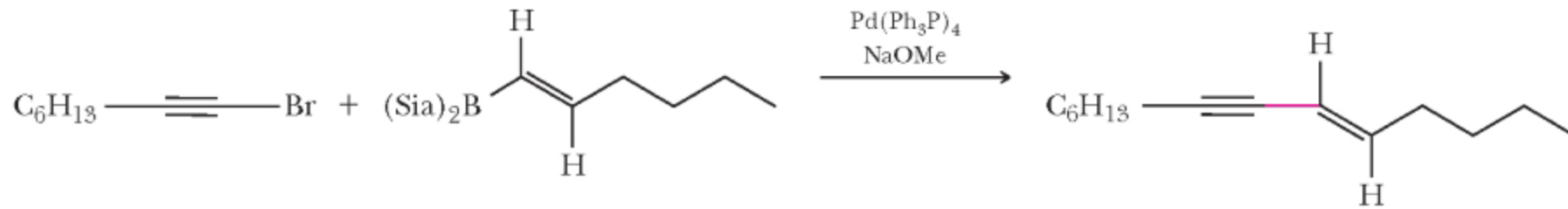
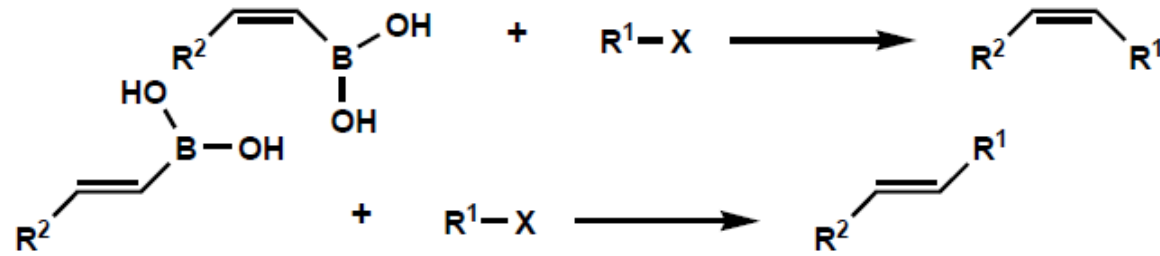
Esempi di formazione di derivati del boro



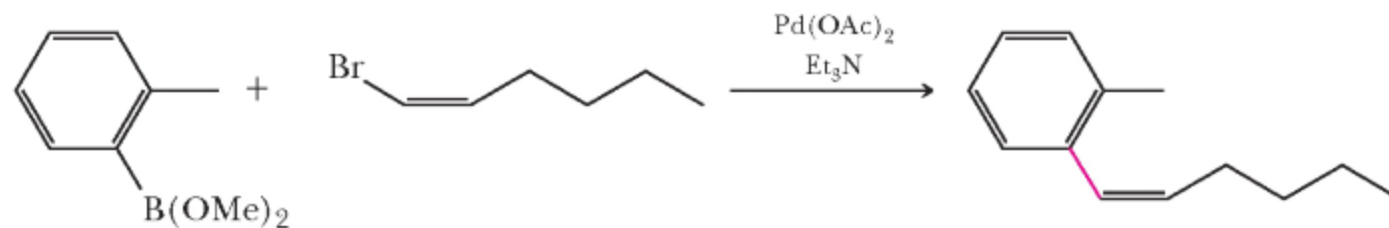
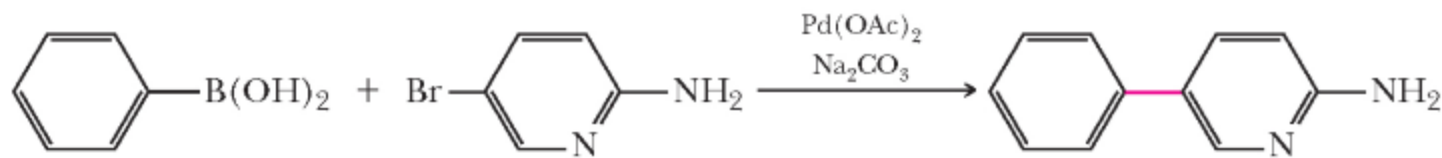
Attivazione della transmetallazione da parte della base

Accoppiamento di Suzuki

- Nella Suzuki non ci sono problematiche regio- e stereochimiche: la struttura del prodotto dipende unicamente dalla struttura del substrato.



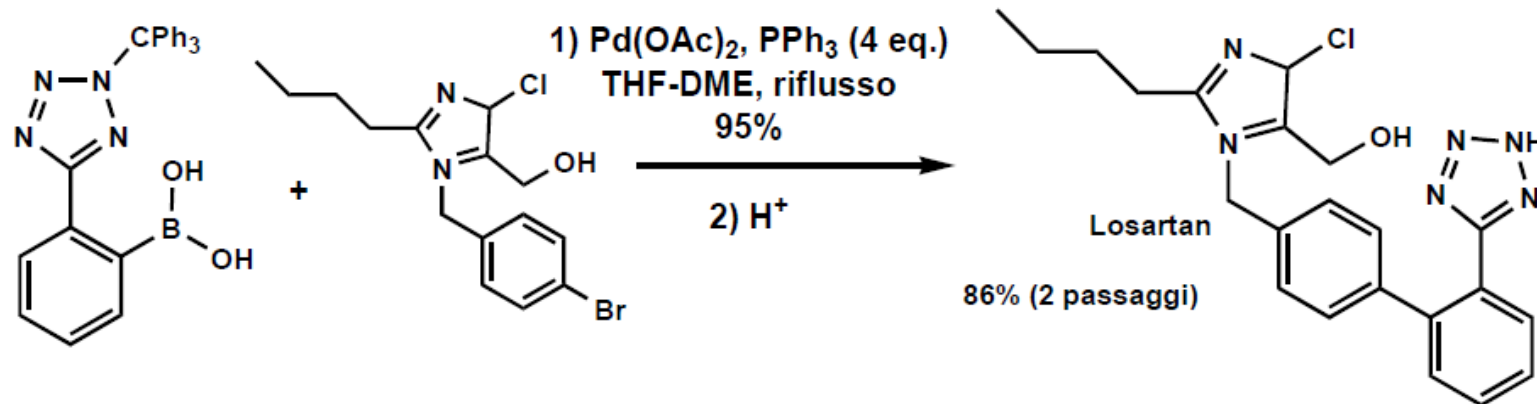
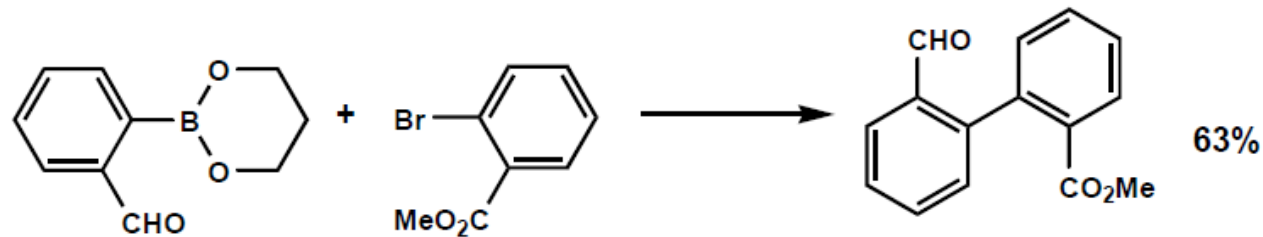
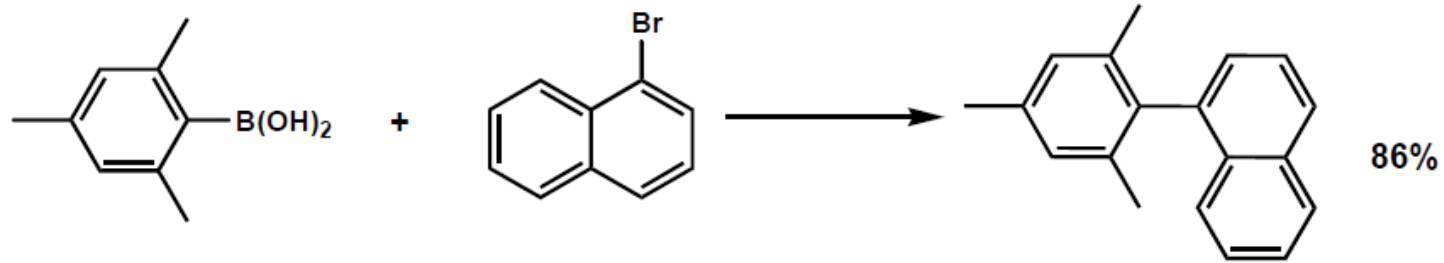
Sintesi di enini



Sintesi di aromatici

Accoppiamento di Suzuki

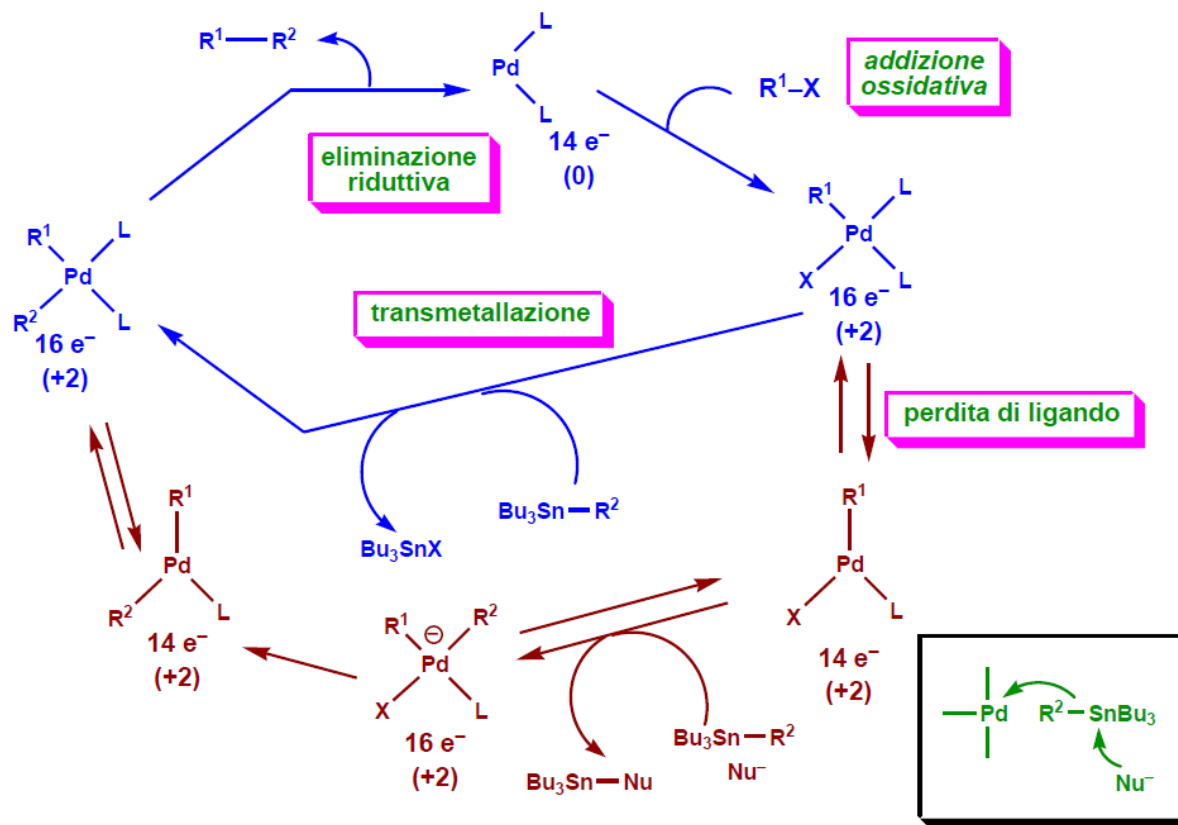
- Sintesi di Biarili:** E' probabilmente l'applicazione più importante in chimica farmaceutica. L'utilità del metodo deriva dalla sua generalità: possono essere usati gruppi arilici con sostituenti di tutti i tipi per entrambi i componenti (anche in orto), possono essere impiegati sistemi eteroaromatici e molti gruppi funzionali sono compatibili, anche senza ricorrere a protezioni. Un esempio è l'ultimo step della sintesi industriale del Losartan, un farmaco antipertensivo.



Accoppiamento di Stille

Nell'accoppiamento di Stille si utilizzano derivati di organostagno invece di derivati del boro. La reazione presenta molte analogie con quella di Suzuki anche se con un ciclo catalitico più complesso.

- R^1 può essere: **arile**, **alchenile**, alchinile, benzile, più difficile con gruppi alchilici. Arili e alchenili sono i substrati più utilizzati.
- X – un alogenuro o un triflato. L'ordine di reattività è **I > OTf > Br >> Cl**
- Gli organostannani impiegati nella reazione di Stille sono sempre derivati di Sn(IV) in cui lo stagno è tetrasostituito con catene organiche. Solo uno dei 4 gruppi reagisce e quindi è importante la velocità relativa di migrazione. In pratica si utilizzano $R\text{SnMe}_3$ o $R\text{SnBu}_3$ in cui R non è alchile.
- Lo stadio di perdita di ligando è favorito da leganti poco coordinanti (di solito si usa $\text{P}(\text{Ph})_3$) e dalla presenza di anioni nucleofili.

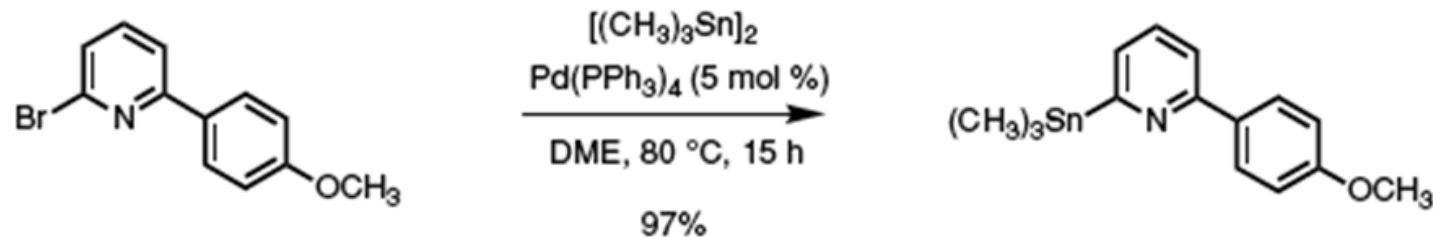
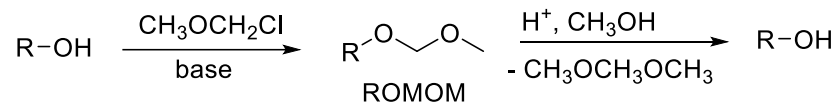
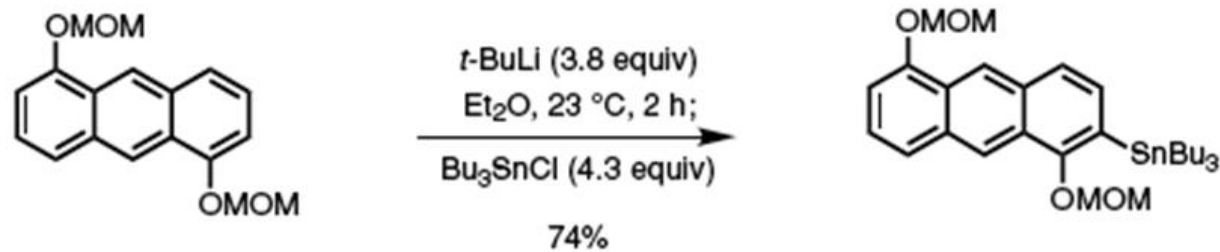
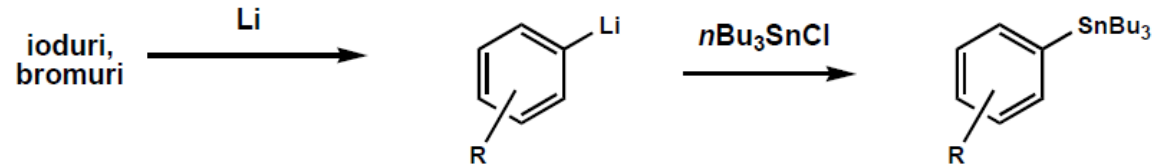


(+)-A83543A, (+)-Lepicidin

Accoppiamento di Stille

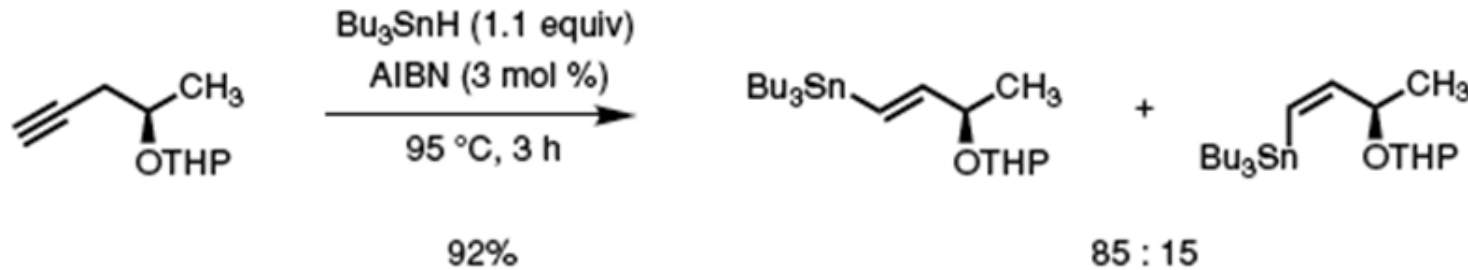
I composti di organostagno sono meno polari e più facilmente purificabili cromatograficamente e caratterizzabili rispetto ai derivati del boro.

- Gli arilstannati si preparano sempre per transmetallazione partendo da alogenuri arilici o per metallazione ortho-directed.
- Aril stannati si possono anche ottenere mediante catalisi da Pd(O)

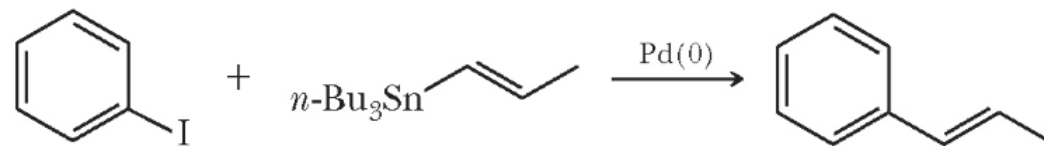
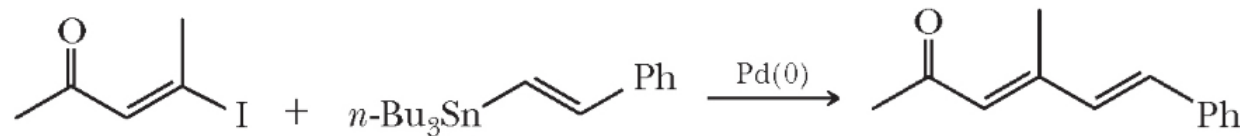


Accoppiamento di Stille

- Gli alchenilstannani sono anch'essi sintetizzati in genere per transmetallazione
- Un'altra procedura è l'aggiunta di radicali stannilici agli alchini anche se essendo sotto controllo termodinamico da miscele di prodotti.

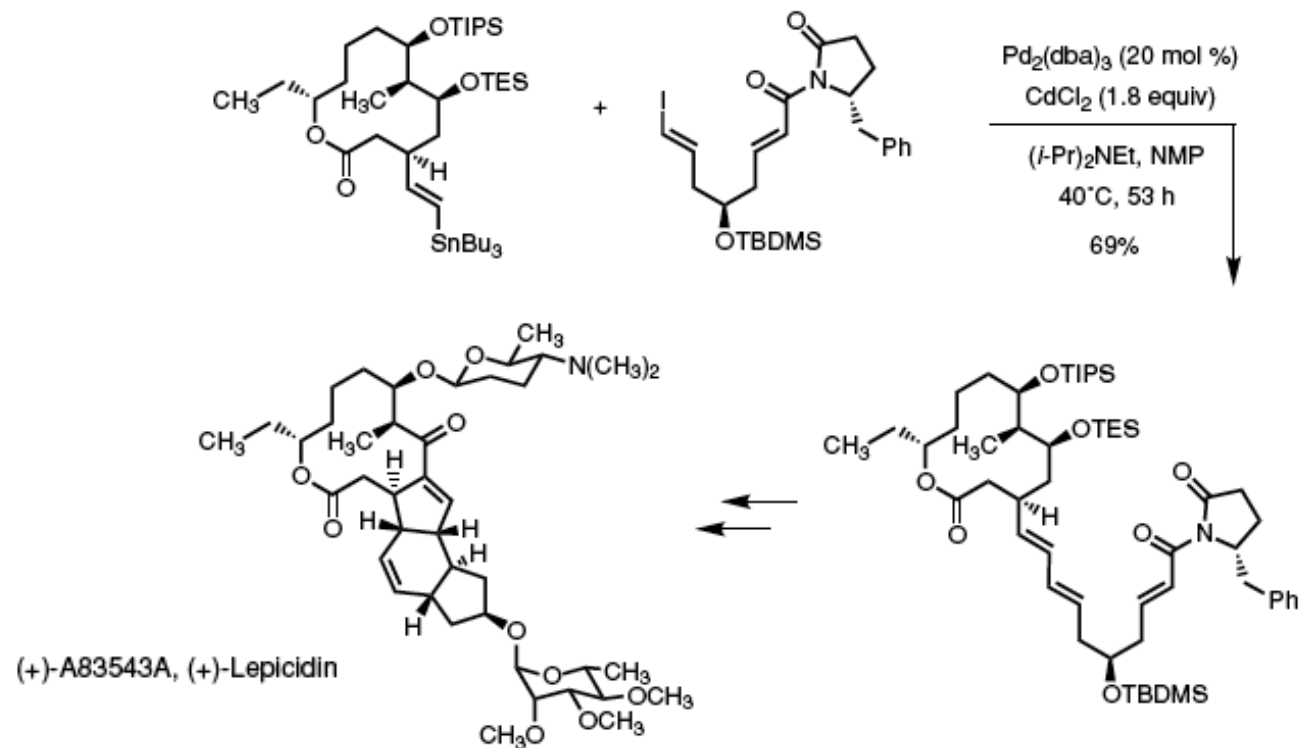
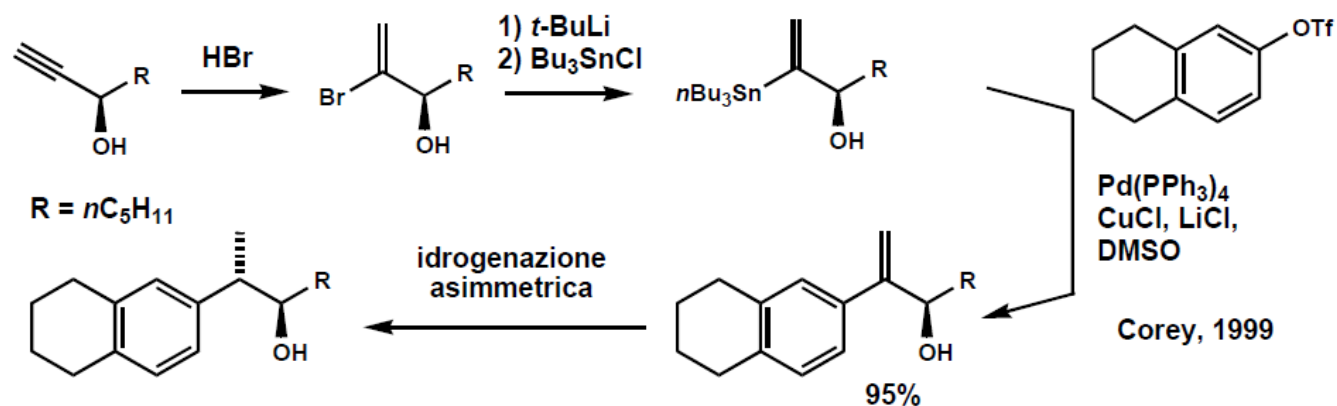


• ESEMPI DI APPLICAZIONE DELL'ACCOPIAMENTO DI STILLE



Accoppiamento di Stille

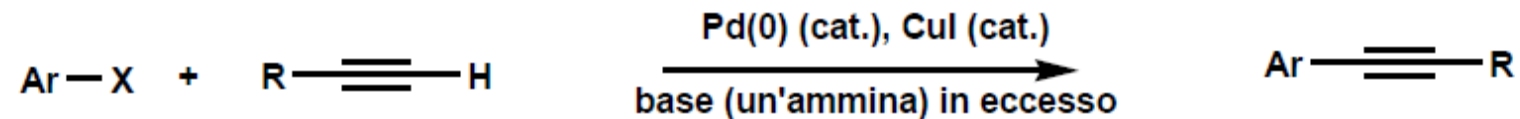
• ESEMPI DI APPLICAZIONE DELL'ACCOPIAMENTO DI STILLE



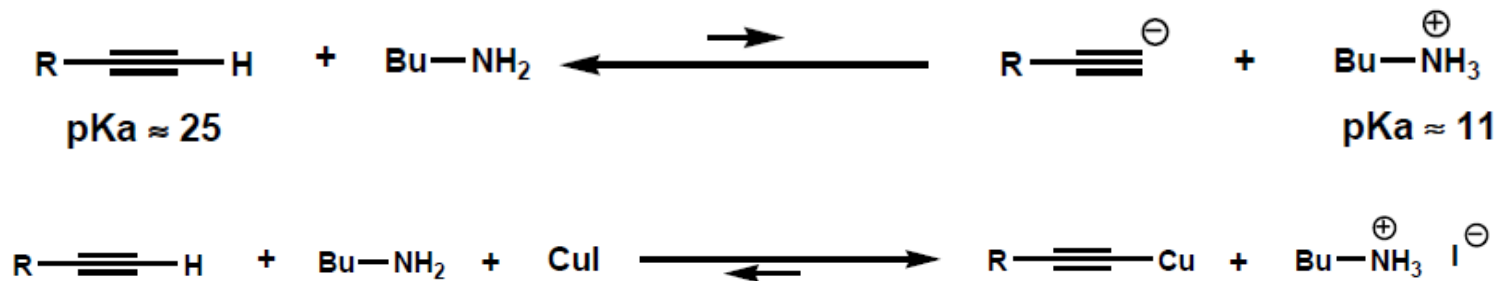
Accoppiamento di Sonogashira

L'accoppiamento di Sonogashira comporta la transmetallazione di un composto alchilil-Cu(I) a Pd seguita dall'accoppiamento con un alogenuro o triflato. E' una reazione molto usata per la sintesi di arilalchini, enini ed enediini. A differenza dei metodi precedenti non utilizza reattivi organometallici stechiometrici (anche il rame è catalitico).

- X può essere Br, I o OTf (per aril derivati), ma anche Cl per alchenil derivati (a differenza degli altri couplings per i quali i cloruri funzionano male).
- Le ammine utilizzate possono essere primarie, secondarie, terziarie (ad es. butilammina, dietilammina, piperidina, trietilammina)

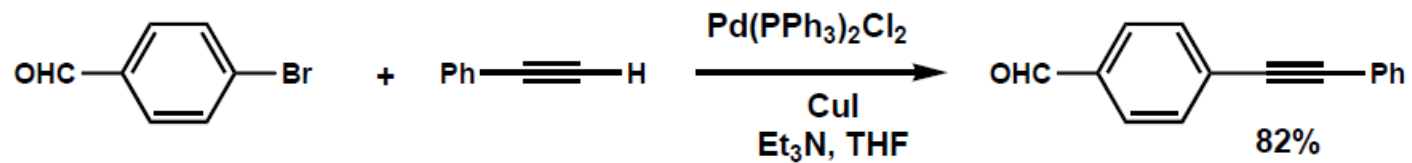
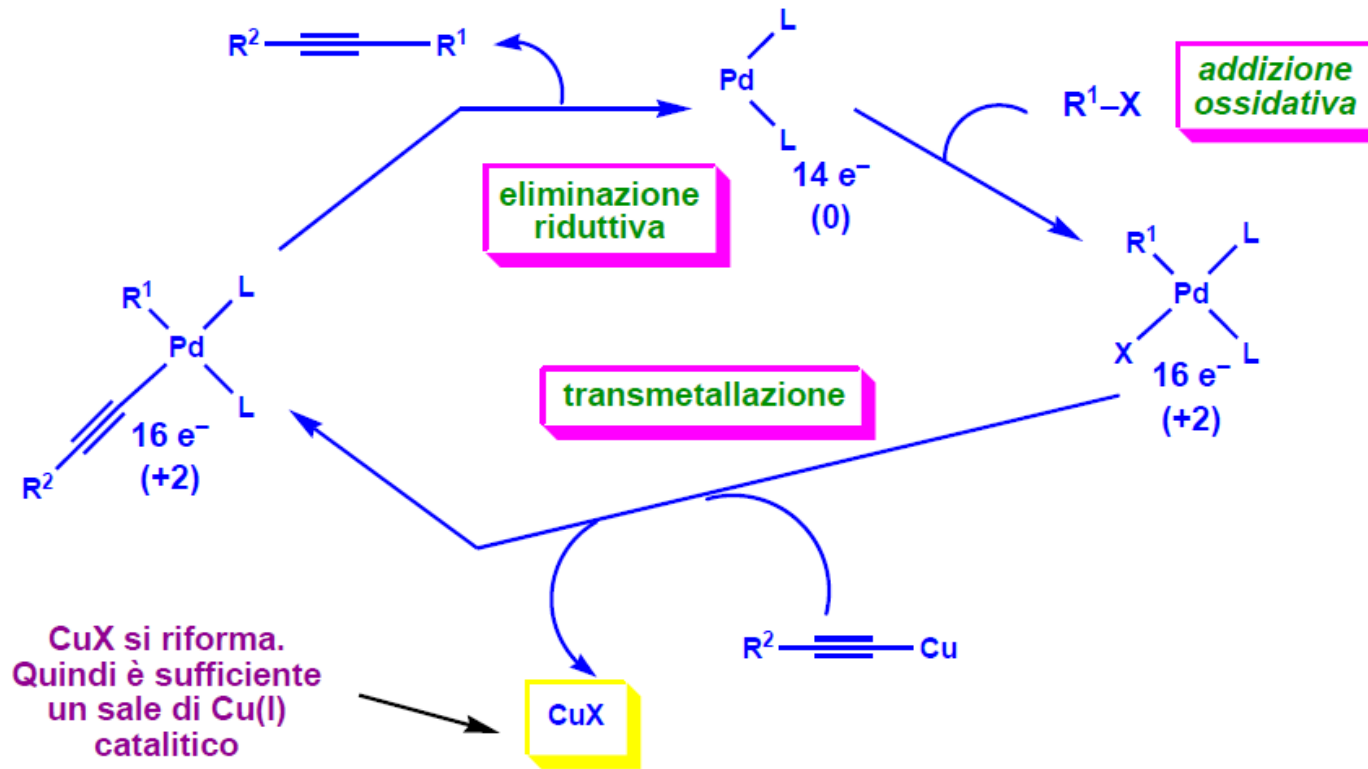


La reazione comincia con la deprotonazione dell'alchino ad opera dell'ammina. Normalmente un'ammina non è in grado di deprotonare un alchino, tuttavia gli acetiluri di certi metalli [ad es. Ag(I) e Cu (I)] sono così stabili da favorire una reazione che sarebbe, sulle basi dei pKa, sfavorita



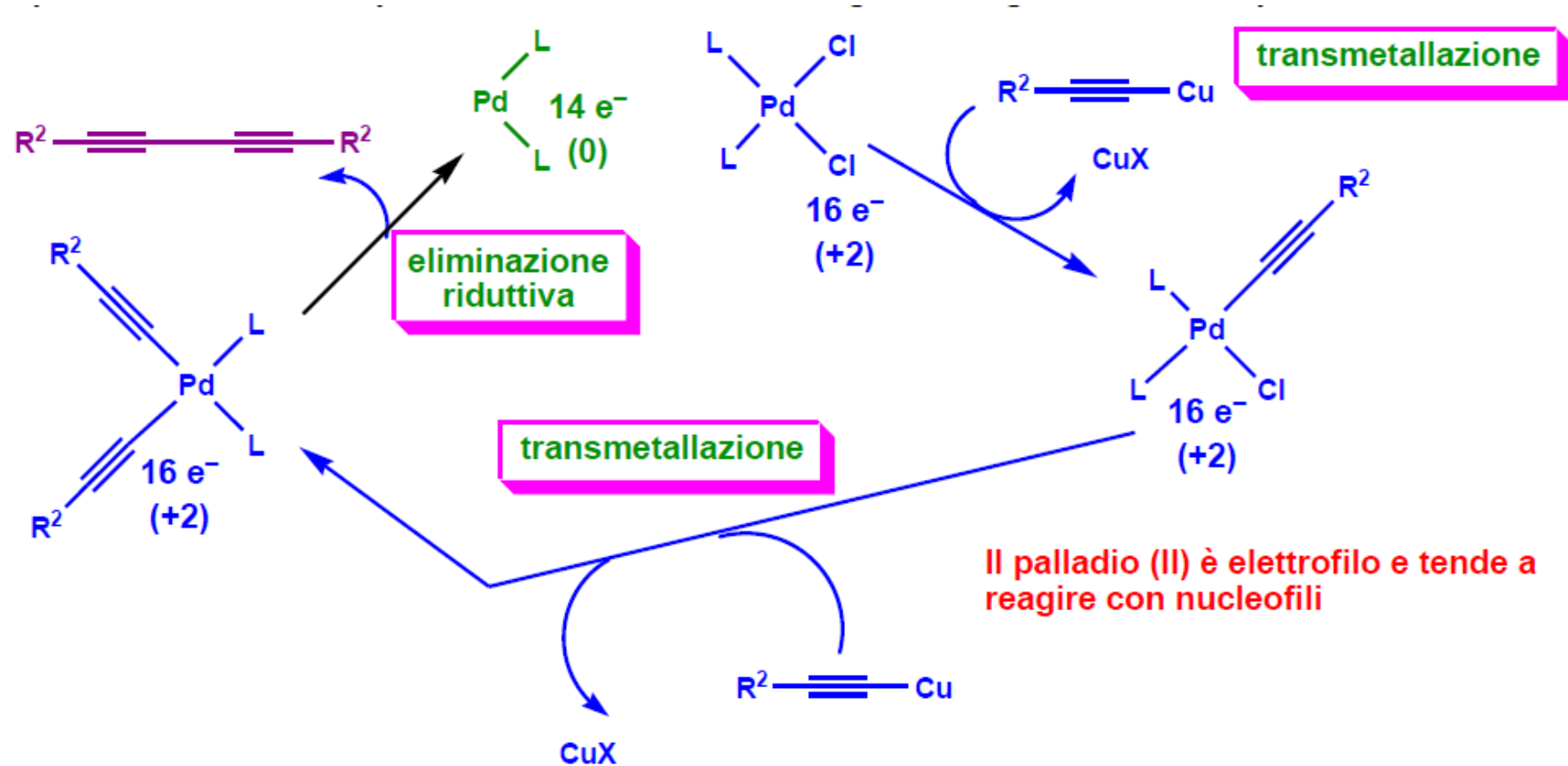
L'acetiluro di rame entra quindi nel normale ciclo catalitico delle cross-couplings catalizzate da Pd (0)

Accoppiamento di Sonogashira



Accoppiamento di Sonogashira

La reazione di Sonogashira è molto sensibile alla presenza di ossigeno, che ossida facilmente Cu(I) a Cu(II). Quest'ultimo ossida a sua volta il catalizzatore di Pd(0). La specie di Pd(II) iniziale e quelle che si formano per l'eventuale entrata di ossigeno, vengono ridotte a spese dell'alchino. Bisogna quindi evitare la presenza di ossigeno.



Accoppiamento di Sonogashira

Oltre che per sintetizzare arilalchini questa reazione è stata molto usata nel campo degli enediini, impiegando come "building-block" di partenza lo Z dicloroetilene.

La sintesi funziona grazie al fatto che il dicloroetilene è più reattivo del cloroenino intermedio.

Per la seconda reazione $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ è troppo poco reattivo e bisogna quindi cambiare catalizzatore

